

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. April 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/035055 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/48,
31/137, 31/4045, 31/428, A61P 17/02, 17/12, 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006851

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Juni 2003 (27.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 29 456.9 1. Juli 2002 (01.07.2002) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: WANK, Rudolf [DE/DE]; Hans-Sachs-Strasse
12, 80469 München (DE).

(74) Anwalt: WIBBELMANN, Jobst; Wuesthoff &
Wuesthoff, Schweigerstrasse 2, 81541 München (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

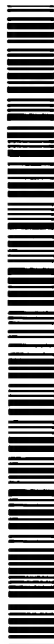
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF DOPAMINE RECEPTOR AGONISTS FOR THE TREATMENT OF CUTANEOUS TUMORS, WARTS, AND SCARS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON DOPAMIN-REZEPTOR-AGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON HAUTGESCHWÜLSTEN, WARZEN UND NARBEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of dopamine receptor agonists, particularly dopamine D₂ receptor agonists such as bromocriptine, for the local treatment of cutaneous tumors, warts, and scars, preferably in combination with dimethyl sulfoxide.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von Dopamin-Rezeptor-Agonisten, insbesondere Dopamin-D₂-Rezeptor-Agonisten wie Bromocriptin, zur lokalen Behandlung von Hautgeschwülsten, Warzen und Narben, bevorzugt in Kombination mit Dimethylsulfoxid.



WO 2004/035055 A1

Verwendung von Dopamin-Rezeptor-Agonisten zur Behandlung
von Hautgeschwülsten, Warzen und Narben

5 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Dopamin-Rezeptor-Agonisten, insbesondere Dopamin-D₂-Rezeptor-Agonisten, zur lokalen Behandlung von Hautgeschwülsten, Warzen und Narben, insbesondere in Kombination mit Dimethylsulfoxid.

10 Dopamin-Rezeptor-Agonisten, insbesondere Dopamin-D₂-Rezeptor-Agonisten, weisen eine dopaminerge Wirkung auf und werden hauptsächlich zur Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetzt. Einige der Dopamin-D₂-Rezeptor-Agonisten, wie beispielsweise Bromocriptin, werden auch zur Behandlung von weiteren Erkrankungen wie Hyperprolactinämie, Akromegalie oder Hypophysentumoren eingesetzt.

15 Die Verabreichung der Wirkstoffe als Anti-Parkinsonmittel erfolgt üblicherweise oral, in Form von Tabletten. In der GB 2 273 873 wird eine topische pharmazeutische Präparation, die Bromocriptin als Wirkstoff enthält, zur Verwendung zur Behandlung von Psoriasis beschrieben.

20 Es wurde nun überraschend gefunden, dass topische pharmazeutische Präparationen von Dopamin-Rezeptor-Agonisten zur lokalen Behandlung von Hautgeschwülsten, Warzen und Narben geeignet sind.

25 Die Erfindung betrifft daher die Verwendung eines Dopamin-Rezeptor-Agonisten oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Präparation zur Behandlung von Hautgeschwülsten, Warzen und Narben. Die erfindungsgemäße lokale Applikation von Dopamin-Rezeptor-Agonisten kann zusätzlich durch orale Verabreichung von Dopamin-Rezeptor-Agonisten unterstützt werden.

30 Unter Hautgeschwülste im Rahmen dieser Erfindung fallen sowohl Hautgeschwülste der Krebsvorstufe wie auch nichtmetastasierende Krebsgeschwülste der Haut. Insbesondere kann es sich dabei um aktinische Keratosen, Basaliome oder Bowneoiden handeln.

35 Zu den Warzen, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung behandelt werden können, gehören beispielsweise interdigitale Warzen, plane Warzen, plantare Warzen, vulgäre Warzen oder Kondylome.

Unter die erfindungsgemäß behandelbaren Narben fallen insbesondere wulstartige Narben, sogenannte Keloide, wie sie z. B. bei Hauttransplantationen auftreten können. Auch weitere mit Narbenbildung assoziierte Erkrankungen, wie z. B. Akne conglobata, Sklerodermie und Xeroderma Pigmentosum, können im Rahmen der vorliegenden Erfindung behandelt werden.

Die erfindungsgemäße Verwendung umfasst grundsätzlich alle Dopamin-Rezeptor-Agonisten, bevorzugt die Dopamin-D₂-Rezeptor-Agonisten. Dazu gehören insbesondere Bromocriptin (2-Brom- α -ergocryptin), Pergolid (D-6-n-Propyl-8 β -methylmercaptomethylergolin), Selegilin, Ropivinol (4-[2-(Dipropylamino)ethyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-on), Pramipexol ((S)-4,5,6,7-Tetrahydro-N⁶-propyl-2,6-benzothiazoldiamin) oder Cabergolid (6-Allyl-N-[3-(dimethylamino)-propyl]-N-(ethylcarbamoyl)ergolin-8 β -carboxamid). Besonders bevorzugt wird Bromocriptin eingesetzt. Pharmazeutische Präparate dieser Wirkstoffe sind in Tablettenform kommerziell erhältlich.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthält die pharmazeutische Präparation Dimethylsulfoxid (DMSO). Die Kombination von DMSO und einem Dopamin-Rezeptor-Agonisten führt zu unerwarteten synergistischen Effekten bei der Behandlung von Hautgeschwülsten und Warzen. Dimethylsulfoxid ist in großer Reinheit (p.a.-Qualität) kommerziell erhältlich.

Als pharmazeutisch annehmbare Salze kommen sowohl wasserlösliche wie auch schwerwasserlösliche Salze, die dem Fachmann allgemein bekannt sind, in Betracht. Unter die erfindungsgemäßen topischen Präparationen, die ein oder mehrere Dopamin-Rezeptor-Agonisten als Wirkstoff enthalten, und sich zur Applikation auf der Haut eignen, fallen Salben, Pasten, Lotionen, Cremes, Gele oder auch Tinkturen.

Die Herstellung der Präparationen erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden (List et al., Arzneiformenlehre, Wiss. Verlagsges., Stuttgart, 1985; Sucka et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme Verlag, Stuttgart, 1978).

Beispielsweise können bei der Herstellung einer Salbe Organogele (z.B. Vaseline, Plastibase), Lipogele (z.B. Bienenwachs), Hydrogele (z.B. Aerosil[®], Bentonite, Stärkederivate, Polyacrylsäure, Polyethylenglykole) oder Silicongele als Salbengrundlage verwendet werden. Bevorzugt dient Vaseline als Salbengrundlage, wobei die Salbe noch weitere Materialien wie Fettalkohole, Glycerolmonostearate, Triglyceride, Alkylenglykole, Dimethylsulfoxid und Wasser enthalten kann. Ganz besonders bevorzugt wird als Salbengrundlage die DAC-Basiscreme (Cremor basalis, Deutscher Arzneimittel-Codex) verwendet, die weiße Vaseline, Glycerolmonostearat 60, Cetylalkohol, mittelkettige Triglyceride, Macrogol-1000-glycerolmonostearat, Propylenglykol und Wasser enthält.

Bei der Herstellung von Cremes können die oben angeführten Salbengrundlagen in Kombination mit größeren Mengen Wasser verwendet werden, insbesondere auch Fette und Öle, Wachse, Fettsäuren und Fettsäureester, langkettige Alkohole und Emulgierstoffe.

Zu den Präparaten in Gel-Form gehören Organogele (d.h. Kohlenwasserstoff-gele z.B. Vaseline, Plastibase), Lipogele (z.B. natürliche Fette, Bienenwachs), Hydrogele (z.B. Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Aerosil[®], Bentonite, Stärkederivate, Polyacrylsäure, Polyethylenglykole), Silicongele oder Emulsionsgele, die übliche Emulgatoren enthalten wie auch Oleogele, die im wesentlichen aus flüssigem Paraffin mit Polyethylen oder Ölen und Verdickungsmitteln zusammengesetzt sind.

Darüber hinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, Farbstoffen, Antioxidantien usw. möglich.

Zur Herstellung von Tinkturen zur topischen Anwendung kommen beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole (Ethanol, Propylenglykol oder Polyglykole), Öle oder Paraffine in Frage.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen topischen Präparationen enthalten den Dopamin-Rezeptor-Agonisten oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Präparation. Bevorzugt liegt der Wirkstoffgehalt im Bereich von 0,25 – 0,5 Gew.-%.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthält die pharmazeutische Präparation zusätzlich zu dem Dopamin-Rezeptor-Agonisten DMSO. Das DMSO kann in der pharmazeutischen Präparation in 5-20 Gew.-%, bevorzugt 10-15 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Präparation, enthalten sein.

5 Zur Einführung der Dopamin-Rezeptor-Agonisten in die topischen Präparationen gemäß der Erfindung können handelsübliche Wirkstoffzubereitungen verwendet werden. Die Tabletten können dabei in geeigneten Lösungsmitteln, wie beispielsweise Ethanol, gelöst werden. Bromocriptin-Tabletten oder -Kapseln sind beispielsweise
10 erhältlich bei Novartis Pharma (Pravidel[®]), Ratiopharm (Bromocriptin-Ratiopharm[®]) und Hexal/Neurohexal (Bromocrel[®]).

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform liegt die pharmazeutische Präparation für die erfindungsgemäße Verwendung in Form einer Salbe vor, die Bromocriptin oder
15 ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Menge von 0,25-0,5 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Präparation, enthält.

Ohne dass beabsichtigt wird, auf eine bestimmte Theorie zur Erklärung der feststellbaren Wirkung von Dopamin-Rezeptor-Agonisten, insbesondere in Kombination mit
20 DMSO, festgelegt zu werden, werden die im Folgenden erläuterten Wirkungsmechanismen in Betracht gezogen.

Aus in vitro Experimenten ist die Hemmung des Fibroblastenwachstums durch den Dopamin-D₂-Rezeptor-Agonisten Bromocriptin bekannt (Pawlikowski M., Stepień H.,
25 Cell Tissues Res 1979; 202(1):165-169; Pawlikowski M. et al, J Neural Transm 1983; 56(1):91-95). Die vorstehend aufgeführten Hautgeschwülste weisen die Gemeinsamkeit auf, dass sie fibroblastenreich sind und dass eine Induktion durch humane Papillomviren diskutiert wird. Neuere Untersuchungen ergaben, dass humane Papillomviren primär gutartige Tumore der Haut und Schleimhäute, wie Warzen und
30 Kondylome, induzieren (Bojanovsky A., "Erreger bedingter Krankheiten", Hrsg. Jung E.G., Dermatologie, Hippocrates Verlag Stuttgart, 1998, S. 136-139). Hierzu zählen plane Warzen, vulgäre Warzen, plantare Warzen, Feigwarzen (Kondylome). Aus den planen Warzen können sich das Bowneoid oder die Verrucosis generalisata entwickeln, mit einem Potential zur malignen Transformation als Spinaliom. Es scheint,
35 dass die Dopamin-Rezeptor-Agonisten, wie beispielsweise Bromocriptin, einen

Doppeleffekt aufweisen können, nämlich als Hemmer des Fibroblastenwachstums und als Hemmer des Keratinozytenwachstums. Aus einer weiteren Studie ging hervor, dass Bromocriptin auch zu einer Modulierung des MDR (multi-drug resistance) assoziierten P-Glykoproteins führen kann (Orlowski et al, Biochem Biophys Res Commun 1998; 244:481-488).

Die These, dass Bromocriptin vermutlich apoptotisch auf Fibroblasten wirkt, wurde auch durch die Beobachtung einer Patientin unterstützt, die die Bromocriptincreme auf eine wulstartige Narbe (Keloid) applizierte. Das 4 cm große Narbenkeloid entstand nach einer autologen Hauttransplantation. Narben wachsen nicht mehr und bestehen hauptsächlich aus Kollagenfasern und ihren Produzenten, den Fibroblasten. Nach vier Wochen Bromocriptinbehandlung war die Narbe kaum mehr sichtbar. Es kann sich dabei nicht um eine Wirkung auf Keratinozyten handeln. Fraglich ist, ob neben der Wirkung auf die Fibroblasten noch eine direkte Wirkung auf die Kollagenfasern selbst erzielt wird.

Dimethylsulfoxid (DMSO) ist ein Resorptionsbeschleuniger und Antiphlogistikum, und weist auch geringgradige anästhetische Eigenschaften auf. Insbesondere scheint aber DMSO auch als Inhibitor des Keratinozytenwachstums zu wirken. Dies könnte eine Erklärung für den synergistischen Effekt bei der Verwendung von DMSO in Kombination mit einem Dopamin-Rezeptor-Agonisten, insbesondere in Bezug auf die Hemmung des Keratinozytenwachstums, darstellen. Möglich wäre auch, dass DMSO, das vor allem zur Penetrationsverbesserung eingesetzt wird, durch Bromocriptin über den P-Glykoprotein-Membrantransporter an den Tumorepithelzellen eine eigenständige Wirkung entfaltet.

Die pharmazeutische Präparation in topischer Form wird mehrmals täglich, in der Regel zwei bis vier Mal pro Tag, auf die betroffenen Hautareale aufgetragen. Je nach Bedarf kann die Häufigkeit der Applikation angepasst werden. Die lokale Behandlung von Hautgeschwülsten und Warzen mit der erfindungsgemäßen Präparation kann zusammen mit einer auf die Erkrankung abgestimmten medikamentösen Behandlung erfolgen. Dazu gehören insbesondere Therapien mit aktivierten Immunzellen, wie sie in der WO 99/50393 beschrieben worden sind. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird die topische Präparation durch eine Zusatztherapie mit oralen Präparationen von Dopamin-Rezeptor-Agonisten unterstützt.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert.

Herstellung einer Bromocriptin-Salbe

Als Salbengrundlage wurde die Basiscreme DAC (Cremor basalis, Deutscher Arzneimittel-Codex) mit folgender Zusammensetzung eingesetzt:

auf 100 g Zubereitung:

Glycerolmonostearat 60	4,0 g
Cetylalkohol	6,0 g
Mittelkettige Triglyceride	7,5 g
Weißes Vaseline	25,5 g
Macrogol-1000-glycerolmonostearat	7,0 g
Propylenglycol	10,0 g
Wasser	40 g

Für die Herstellung der Salbe wurden 77 g Basiscreme DAC, 12 g Dimethylsulfoxid und 250 mg Bromocriptin, in 11 g Ethanol gelöst, eingesetzt.

Patientenstudien

Bei einer 28-jährigen Patientin mit einem Bowneoid im Genitalbereich, die leider bei der Anwendung von aktivierten Immunzellen Migräneanfälle bekam, wurden aktivierte Immunzellen in niedriger Dosierung zusammen mit lokal aufgetragener Bromocriptinsalbe verwendet. Die vorher bereits 6 Monate durchgeführte Zelltherapie, die das Tumorstadium verminderte, jedoch nicht zur Eliminierung des Tumors führte, konnte nach zwei Wochen zusätzlicher Bromocriptin-Salbentherapie (aus obigem Beispiel) nach Verschwinden des Tumors beendet werden. Auch nach dreijähriger Beobachtungszeit trat kein Rezidiv auf.

Ein 60-jähriger Patient mit einem kleinzelligen Bronchialcarcinom, der seit 5 Jahren mit aktivierten Immunzellen behandelt wurde, hatte außerdem aktinische Keratosen (eine Krebsvorstufe) und multiple Basaliome (ein Hautkrebs, der sehr selten metastasiert) am Rumpf und im Gesicht, die mindestens 2 x jährlich operativ entfernt wurden. Die Zelltherapie hatte das Wachstum der Basaliome deutlich reduziert, die meisten verschwanden, einige blieben in einer Art Ruhestatus, ebenfalls die aktinischen Keratosen. Nach ca. 6 Monaten zusätzlicher Bromocriptin-Salbentherapie (aus

obigem Beispiel) war ca. die Hälfte der Hautgeschwülste verschwunden, teilweise auch die aktinischen Keratosen, die offensichtlich langsamer absterben als die Basaliome. Die Narbengebiete nach Basaliomexcision, die früher Ort der wiederholten Resektion waren, werden vom Chirurgen halbjährlich inspiziert. Chirurgische Interventionen an der Haut wurden seit zwei Jahren nicht mehr durchgeführt.

Ein 85-jähriger Patient, der einmal im Monat zur Behandlung rezidivierender Infekte kam, klagte über Warzen zwischen den Zehen. Sie wurde u. a. operativ entfernt, rezidierten immer wieder und waren sehr schmerzhaft. Das Problem der erfolglosen Behandlung bzw. ihrer zeitlich begrenzten Wirkung und ihrer Schmerzhaftigkeit sind bekannt. Die Warzen verschwanden nach Bromocriptin-Salbentherapie (aus obigem Beispiel) nach 72 Stunden. Sicherheitshalber wurde die Therapie 1 Woche durchgeführt, der Patient ist seit einem Jahr rezidivfrei geblieben.

Eine 72-jährige Patientin wurde bereits mehrfach im Gesichtsbereich, vor allem am Nasenrücken/Nasenflügel jedes Jahr operiert. Nach vier Wochen Bromocriptin-Salbentherapie (aus obigem Beispiel) konnte die bereits geplante Operation wegen des deutlichen Tumorrückgangs abgesagt werden. Nach ca. 8 Monaten war die früher deutliche Schwellung und Rötung des Bowneoids nur mehr minimal vorhanden, auch neu an anderen Stellen auftretende Bowneoide sprechen auf die Creme an. Obwohl das Bowneoid noch nicht eliminiert ist, ist das Ergebnis sehr zufriedenstellend, da keine operative Intervention erforderlich ist und auch das kosmetische Ergebnis das der Chirurgie deutlich übertrifft. Möglicherweise wäre eine zusätzliche Therapie mit aktivierten Immunzellen oder zusätzlich orales Bromocriptin schneller erfolgreich, jedoch ist die lokale hohe Konzentrierung von Bromocriptin sicher ein essentieller Faktor der Behandlung. Orales Bromocriptin hat einige Nebenwirkungen (bis hin zu Gehirnblutungen), die durch lokale Therapie vermieden werden kann. Es sei erwähnt, dass bei Prolactin-bildenden Hypophysentumoren die orale Bromocriptin-Therapie nicht abgesetzt werden sollte, da anderenfalls die Entstehung eines Rezidivs auftreten kann.

Bei einer 55-jährigen Patientin mit Warzen zwischen den Füßen verschwanden die Warzen nach etwa 2 Wochen der Salbenanwendung mit Bromocriptin (aus obigem Beispiel). Ein Rezidiv trat nach etwa 1 Jahr auf, was wahrscheinlich eine Folge eines Fehlers im Behandlungsschema war. Nach korrektem Behandlungsschema (morgens und abends, im Einzelfall kann eine seltenere oder häufigere Anwendung angebracht sein) trat kein Rezidiv mehr auf (seit über zwei Jahren).

Eine 32-jährige Patientin mit einer vulgären Warze konnte durch Anwendung der Bromocriptin-Salbentherapie (aus obigem Beispiel) über 1 Woche erfolgreich behandelt werden. Seit 1 Jahr ist die Patientin ohne Rezidiv.

5

Bei einem 61-jährigen Patienten mit einer planen Warze im Schläfenbereich verschwand die Warze nach Bromocriptin-Salbentherapie (aus obigem Beispiel) nach einigen Wochen. Bei diesem Patienten war zunächst eine erfolgreiche Behandlung nach 3 Wochen erkennbar, allerdings trat nach 2 Monaten ein Rezidiv mit zusätzlichen angrenzenden ‚Tochterwarzen‘ auf. Diese verschwanden innerhalb von 5 Tagen durch Bromocriptin-Salbentherapie, die ursprüngliche Warze im Schläfenbereich ist nahezu verschwunden, der Patient ist seit 4 Monaten rezidivfrei.

10

15

Die erfindungsgemäße bromocriptinhaltige Salbe führte innerhalb von kurzer Zeit zu einem deutlichen Rückgang von Hautgeschwülsten, Warzen und Narben, und eröffnet somit neue und effiziente Ansätze bei der Behandlung solcher und verwandter Erkrankungen.

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung eines Dopamin-Rezeptor-Agonisten oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Präparation zur Behandlung von Hautgeschwülsten, Warzen und Narben.
- 10 2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Dopamin-Rezeptor-Agonist ein Dopamin-D₂-Rezeptor-Agonist ist.
- 15 3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Dopamin-Rezeptor-Agonist Bromocriptin, Pergolid, Selegilin, Ropirinol, Pramipexol oder Cabergolid ist.
- 20 4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Hautgeschwülsten um Hautgeschwülste der Krebsvorstufe oder nichtmetastasierende Krebsgeschwülste der Haut handelt.
- 25 5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sich bei den Hautgeschwülsten um aktinische Keratosen, Basaliome oder Bowneoide handelt.
- 30 6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Warzen um interdigitale Warzen, plane Warzen, plantare Warzen, vulgäre Warzen oder Kondolyme handelt.
- 35 7. Verwendung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Präparation in Form einer topischen Präparation vorliegt.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Präparation einen Dopamin-Rezeptor-Agonisten oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Menge von 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Präparation, enthält.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Präparation einen Dopamin-Rezeptor-Agonisten oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Menge von 0,25 bis 0,5 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Präparation, enthält.

10. Verwendung gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Präparation Bromocriptin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Menge von 0,25 bis 0,5 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Präparation, enthält.

11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Präparation in Form einer Salbe, Paste, Lotion, Creme oder eines Gels vorliegt.

12. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 7 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Präparation übliche pharmazeutische Hilfsstoffe, Trägermittel und/oder Verdünnungsmittel enthält.

13. Verwendung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Präparation lokal auf die betroffenen Hautareale ein oder mehrmals täglich aufgetragen wird.

14. Verwendung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verwendung der pharmazeutischen Präparation zusammen mit einer auf die Erkrankung abgestimmten medikamentösen Behandlung erfolgt.

15. Verwendung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verwendung der topischen pharmazeutischen Präparation zusammen mit einer oralen Zusatztherapie eines Dopamin-Rezeptor-Agonisten erfolgt.

16. Verwendung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Präparation Dimethylsulfoxid enthält.

17. Verwendung gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Präparation 5-20 Gew.-% Dimethylsulfoxid, bevorzugt 10-15 Gew.-%, bezogen auf die pharmazeutische Präparation, enthält.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/06851

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/48 A61K31/137 A61K31/4045 A61K31/428 A61P17/02
A61P17/12 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, FSTA, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 47133 A (RESNICK MARK G ;SOMERSET PHARMACEUTICALS INC (US)) 23 September 1999 (1999-09-23) abstract claims ---	1-17
X	US 5 792 748 A (MEIER ALBERT H ET AL) 11 August 1998 (1998-08-11) the whole document ---	1-17
X	US 2001/049350 A1 (CINCOTTA LOUIS ET AL) 6 December 2001 (2001-12-06) page 4, column 1, paragraph 2 page 6, column 2, paragraph 8 -page 7, column 1, paragraph 1 --- -/--	1-17



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2003

Date of mailing of the international search report

01/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skjöldebrand, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06851

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 978 332 A (LUCK EDWARD E ET AL) 18 December 1990 (1990-12-18) column 3, line 26-28 column 5, line 27-38 ----	1-17
A	EP 0 680 761 A (INDENA SPA) 8 November 1995 (1995-11-08) claims -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/06851

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-17 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1, 2 and 4-17 (in part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See further document PCT/ISA 210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box I.2

Claims 1, 2 and 4-17 (in part)

Owing to the use of the functional definition "dopamine receptor agonists", the current claims 1, 2 and 4-17 relate to an inordinately large number of possible compounds. They in fact encompass so many alternatives that they appear unclear (PCT Article 6) to the extent that it was not possible to conduct a meaningful search. The search was therefore directed to the parts of the claims that can be considered clear and concise, that is to the use according to claim 3.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/06851

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9947133	A	23-09-1999	AT 222101 T	15-08-2002
			AU 750909 B2	01-08-2002
			AU 2979199 A	11-10-1999
			BR 9908713 A	21-11-2000
			CA 2322878 A1	23-09-1999
			CN 1300209 T	20-06-2001
			DE 69902520 D1	19-09-2002
			DE 69902520 T2	10-04-2003
			DK 1063981 T3	14-10-2002
			EP 1063981 A1	03-01-2001
			ES 2178405 T3	16-12-2002
			WO 9947133 A1	23-09-1999
			US 2003021833 A1	30-01-2003
			US 6461619 B1	08-10-2002
US 5792748	A	11-08-1998	AT 224191 T	15-10-2002
			CA 2219978 A1	19-12-1996
			CA 2219980 A1	19-12-1996
			DE 69623776 D1	24-10-2002
			DE 69623776 T2	07-08-2003
			DK 831819 T3	03-03-2003
			EP 0831819 A1	01-04-1998
			EP 0833636 A1	08-04-1998
			ES 2185780 T3	01-05-2003
			JP 11507647 T	06-07-1999
			JP 11507386 T	29-06-1999
			PT 831819 T	28-02-2003
			WO 9640131 A1	19-12-1996
			WO 9640132 A1	19-12-1996
			US 6071914 A	06-06-2000
US 2001049350	A1	06-12-2001	AT 243513 T	15-07-2003
			DE 69723077 D1	31-07-2003
			EP 0910365 A1	28-04-1999
			JP 2000509398 T	25-07-2000
			WO 9740829 A1	06-11-1997
US 4978332	A	18-12-1990	CA 1330295 C	21-06-1994
			EP 0335966 A1	11-10-1989
			JP 2502015 T	05-07-1990
			JP 2750138 B2	13-05-1998
			WO 8902734 A1	06-04-1989
EP 0680761	A	08-11-1995	IT 1269634 B	08-04-1997
			AU 710197 B2	16-09-1999
			AU 1788695 A	16-11-1995
			CA 2148632 A1	07-11-1995
			DE 69524662 D1	31-01-2002
			DE 69524662 T2	08-08-2002
			DE 680761 T1	27-06-1996
			EP 0680761 A1	08-11-1995
			ES 2080037 T1	01-02-1996
			HK 1012568 A1	26-07-2002
			JP 8040876 A	13-02-1996
			US 5795575 A	18-08-1998

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/48 A61K31/137 A61K31/4045 A61K31/428 A61P17/02
A61P17/12 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61P A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, FSTA, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 47133 A (RESNICK MARK G ;SOMERSET PHARMACEUTICALS INC (US)) 23. September 1999 (1999-09-23) Zusammenfassung Ansprüche ---	1-17
X	US 5 792 748 A (MEIER ALBERT H ET AL) 11. August 1998 (1998-08-11) das ganze Dokument ---	1-17
X	US 2001/049350 A1 (CINCOTTA LOUIS ET AL) 6. Dezember 2001 (2001-12-06) Seite 4, Spalte 1, Absatz 2 Seite 6, Spalte 2, Absatz 8 -Seite 7, Spalte 1, Absatz 1 --- -/--	1-17

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Y Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A*** Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

- "L"** Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T*** Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden**

- *Y*** Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindersicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

- * & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24. September 2003

01/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Skjöldebrand, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 978 332 A (LUCK EDWARD E ET AL) 18. Dezember 1990 (1990-12-18) Spalte 3, Zeile 26-28 Spalte 5, Zeile 27-38 -----	1-17
A	EP 0 680 761 A (INDENA SPA) 8. November 1995 (1995-11-08) Ansprüche -----	1-17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/06851

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Obwohl die Ansprüche 1-17 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. 1,2,4-17 (zum Teil)
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1,2,4-17 (zum Teil)

Die geltenden Patentansprüche 1,2 4-17, durch die Verwendung der funktionellen Definition "Dopamin-Rezeptor-Agonisten", beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar und knapp gefaßt gelten können, nämlich die Verwendung laut Anspruch 3.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/06851

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9947133	A	23-09-1999	AT 222101 T 15-08-2002
		AU 750909 B2 01-08-2002	
		AU 2979199 A 11-10-1999	
		BR 9908713 A 21-11-2000	
		CA 2322878 A1 23-09-1999	
		CN 1300209 T 20-06-2001	
		DE 69902520 D1 19-09-2002	
		DE 69902520 T2 10-04-2003	
		DK 1063981 T3 14-10-2002	
		EP 1063981 A1 03-01-2001	
		ES 2178405 T3 16-12-2002	
		WO 9947133 A1 23-09-1999	
		US 2003021833 A1 30-01-2003	
		US 6461619 B1 08-10-2002	
US 5792748	A	11-08-1998	AT 224191 T 15-10-2002
		CA 2219978 A1 19-12-1996	
		CA 2219980 A1 19-12-1996	
		DE 69623776 D1 24-10-2002	
		DE 69623776 T2 07-08-2003	
		DK 831819 T3 03-03-2003	
		EP 0831819 A1 01-04-1998	
		EP 0833636 A1 08-04-1998	
		ES 2185780 T3 01-05-2003	
		JP 11507647 T 06-07-1999	
		JP 11507386 T 29-06-1999	
		PT 831819 T 28-02-2003	
		WO 9640131 A1 19-12-1996	
		WO 9640132 A1 19-12-1996	
		US 6071914 A 06-06-2000	
US 2001049350	A1	06-12-2001	AT 243513 T 15-07-2003
		DE 69723077 D1 31-07-2003	
		EP 0910365 A1 28-04-1999	
		JP 2000509398 T 25-07-2000	
		WO 9740829 A1 06-11-1997	
US 4978332	A	18-12-1990	CA 1330295 C 21-06-1994
		EP 0335966 A1 11-10-1989	
		JP 2502015 T 05-07-1990	
		JP 2750138 B2 13-05-1998	
		WO 8902734 A1 06-04-1989	
EP 0680761	A	08-11-1995	IT 1269634 B 08-04-1997
		AU 710197 B2 16-09-1999	
		AU 1788695 A 16-11-1995	
		CA 2148632 A1 07-11-1995	
		DE 69524662 D1 31-01-2002	
		DE 69524662 T2 08-08-2002	
		DE 680761 T1 27-06-1996	
		EP 0680761 A1 08-11-1995	
		ES 2080037 T1 01-02-1996	
		HK 1012568 A1 26-07-2002	
		JP 8040876 A 13-02-1996	
		US 5795575 A 18-08-1998	